

# Anticolinesteràsics, Alzheimer i Neuroinflamació

Mònica Carreras Castillo, Facultat de Biociències, Universitat Autònoma de Barcelona

## Resum

La malaltia d'Alzheimer (MA) és una malaltia neurodegenerativa que presenta unes característiques fisiopatològiques i clíniques típiques. És una patologia que va guanyant prevalença amb els anys degut a un augment de l'esperança de vida, ja que el major factor de risc és l'edat, i per l'absència de teràpies efectives. El tractament d'elecció són els inhibidors de l'acetilcolinesterasa (IACHe) però la seva administració només es dona en pacients amb estadis avançats. D'altra banda, en els últims anys s'ha descobert que l'acetilcolina (ACh) té un paper important en la modulació de la inflamació tant a nivell sistèmic com a nivell de la neuroinflamació del parènquima cerebral dels pacients amb malaltia d'Alzheimer. Aquesta vessant antiinflamatòria de l'acetilcolina es coneix com via colinèrgica antiinflamatòria. Gràcies a aquesta acció, els anticolinesteràsics podrien passar de ser fàrmacs pal·liatius de la malaltia a ser fàrmacs modificadors d'aquesta, però es requeriria una administració més primerenca, per lo que també seria necessari un diagnòstic precoç dels casos d'Alzheimer, això es podria aconseguir gràcies a l'ajuda de biomarcadors específics.

## Objectius

- Explicar les característiques, etiologia, epidemiologia, tipus, estadis, bases moleculars, etc. de la malaltia d'Alzheimer
- Definir quins són els tractaments actuals
- Analitzar el paper antiinflamatori de la via colinèrgica com a possible diana terapèutica
- Descriure quines són les perspectives de futur sobre el tractament de la present patologia

## Metodologia

- Recerca de bibliografia rellevant principalment sobre 3 aspectes: 1) malaltia d'Alzheimer per conèixer les característiques generals de la patologia, 2) tractament actual i en estudi sobre la patologia i 3) informació sobre la via colinèrgica antiinflamatòria i implicacions que tenen els fàrmacs anticolinesteràsics en la neuroinflamació. Aquesta recerca d'informació s'ha fet mitjançant bases de dades (PubMed i Science Direct).
- Lectura de la bibliografia: en un primer moment es van seleccionar 30 articles. Després de la lectura de cadascun d'ells s'omplia una taula resum on s'escriu els aspectes més rellevants de cada article per la futura redacció del treball. D'aquests articles inicials es van seleccionar 15 per incloure en el treball degut al limitat espai (4.000 paraules), i es va decidir ometre aquells articles que repetien informació.
- Redacció dels punts rellevants del treball: el treball es divideix en 4 punts rellevants que coincideixen amb el criteri de recerca bibliogràfica: introducció a la malaltia d'Alzheimer, tractament, via colinèrgica i efecte antiinflamatori dels anticolinesteràsics i per últim les conclusions.
- Extracció de conclusions: un cop acabada la redacció de tots els punts en el que s'ha estructurat el treball es va procedir a redactar conclusions de cadascun d'aquests apartats.

## Conclusions

- La MA presenta característiques fisiopatològiques (acumulacions extracel·lulars de peptid  $\beta$ -amiloide, agregacions intracel·lulars de proteïna TAU hiperfosforilada i depleció de la neurotransmissió colinèrgica) i clíniques (deficit cognitiu progressiu), entre d'altres (Figura 1).
- Menys d'un 5% dels casos de la MA són deguts a factors genètics, per tant hi ha molts altres factors que intervenen en l'establiment de la malaltia, el major factor de risc és l'edat però també hi participen la dieta, l'exercici i l'entorn.
- Existeixen diferents estadis de la malaltia però degut a que el diagnòstic s'estableix en estadis avançats, tan sols reben tractament els pacients que es troben en estadis moderats-greus.
- Només s'han aprovat 5 fàrmacs pel tractament de la MA (4 d'ells IACHe), i fa una dècada que no s'aprova cap nou, tot i que hi ha molts que estan en estudi (Taula 1).
- Actualment es disposa d'un tractament pal·liatiu de la malaltia que només permet una disminució de la severitat dels símptomes de forma temporal.
- S'ha establert una relació entre el sistema colinèrgic i el sistema inflamatori, de manera que l'acetilcolina a través de receptors  $\alpha 7$  nicotínics ( $\alpha 7$ nAChR), inhibeix la síntesi i la secreció de citocines proinflamatòries per part de les cèl·lules del Sistema Reticulo-Endotelial (SRE). Per tant, un augment dels nivells d'acetilcolina promou una disminució de la neuroinflamació característica de la MA (Figura 2).
- El paper de la via colinèrgica antiinflamatòria proporciona una nova visió en el tractament de la MA a través de IACHe, i d'altres malalties que cursen amb processos inflamatoris (Figura 3-4).
- La recerca en biomarcadors sensibles i específics d'estadis primerencs de la MA resulta imprescindible, així com assaigs clínics dirigits a l'ús de IACHe en aquests primers estadis de la patologia. Actuant en aquests estadis els IACHe podrien actuar com a fàrmacs modificadors de la malaltia en comptes de ser fàrmacs pal·liatius.

## 1. Malaltia d'Alzheimer

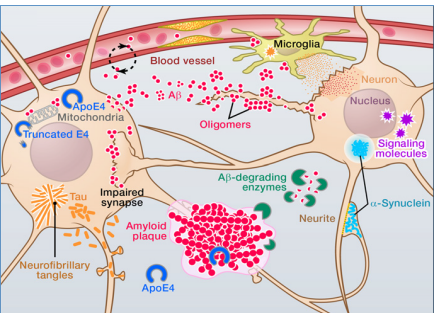


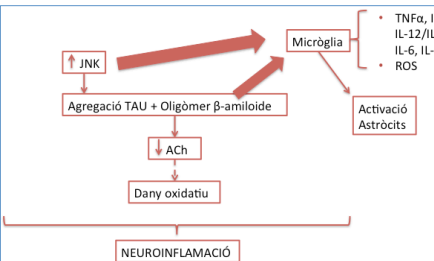
Figura modificada de: Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. Cell 2012;148(6):1204-1222.

**Figura 1. Processos fisiopatològics de la Malaltia d'Alzheimer.** L'agregació i l'acumulació del peptid  $\beta$ -amiloide en el cervell és el resultat d'un increment en la seva producció, una disminució en la seva degradació per part d'enzims específics o bé per una disminució del seu transport a través de la barrera hemato-encefàlica. Els oligòmers de  $\beta$ -amiloide alteren les funcions sinàptiques i promouen la secreció de mediadors pro-inflamatoris per part de les cèl·lules glials. El transport de la proteïna apoE4 altera la degradació de  $\beta$ -amiloide i promou la seva deposició. La proteïna TAU és molt abundant en els axons neuronals, però degut a un augment en la seva fosforilació es pot trobar tant en el soma com en les dendrites formant les inclusions intracel·lulars anomenades cabdells neurofibril·lars.

Ulloa L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. Nature reviews Drug discovery 2005;4(8):673-684.

**Figura 2. Representació de l'acció de la via colinèrgica antiinflamatòria.** La senyalització perifèrica d'acetilcolina a través del nervi vague, provoca a l'interaccionar amb els receptors  $\alpha 7$ nAChR expressats en macròfags, una inhibició de la síntesi i secreció de citocines proinflamatòries. Aquest fet inhibeix el dany a llarg termini provocat per un procés inflamatori.

## 4. Efecte dels anticolinesteràsics en la Neuroinflamació



**Figura 3. Mecanisme d'establiment de la neuroinflamació en la Malaltia d'Alzheimer.**

La interacció entre el peptid  $\beta$ -amiloide i l'activació de la cinasa JNK amb la microglia provoquen l'activació d'aquesta. Aquesta activació de les cèl·lules del Sistema Reticulo Endotelial implica un augment de secreció de citocines pro-inflamatoris, ROS (Especies Reactives de l'Oxigen) i una activació dels astròcits. Aquest fet junt amb la depleció del sistema colinèrgic provoquen un dany oxidatiu que resulta en un estat d'inflamació en el parènquima cerebral dels pacients amb MA. (JNK: cinasa c-Jun N-terminal).

## Referències

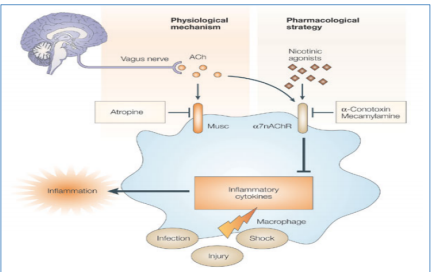
- Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. Cell 2012;148(6):1204-1222.
- Knowles J. Donepezil in Alzheimer's disease: an evidence-based review of its impact on clinical and economic outcomes. Core evidence 2006;1(3):195-219.
- Pavlov V, Parrish W, Rosas Ballina M, Ochan M, Puerta M, Ochan K, et al. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. Brain Behav Immun 2009;23(1):41-45.

## 2. Tractament

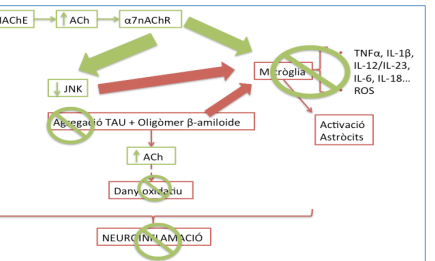
**Taula 1. Característiques dels fàrmacs comercialitzats pel tractament de la Malaltia d'Alzheimer.**

NOM	ESTRUCTURA	DIANA TERAPÈUTICA	CARACTERÍSTIQUES	ANY DE COMERCIALIZACIÓ
DONEPEZIL		ACHE	Inhibidor reversible, no competitiu i selectiu	1996
RIVASTIGMINE		ACHE i BuChE	Inhibidor pseudo-irreversible	2000
SALANTAMINE		ACHE	Inhibidor reversible	2007
TACRINA		ACHE i BuChE	Inhibidor reversible	1993
HEMANTINE		Receptors NMDA	Agonista no competitiu	2003

## 3. Via Colinèrgica antiinflamatòria



## 4. Efectes dels anticolinesteràsics en la Neuroinflamació



**Figura 4. Efectes dels anticolinesteràsics en la neuroinflamació.**

Un tractament amb inhibidors de l'acetilcolinesterasa promou un augment dels nivells d'acetilcolina. Aquest neurotransmissor activa els receptors nicotínics  $\alpha 7$  expressats en les cèl·lules de la microglia provocant una inhibició de la síntesi i secreció de citocines proinflamatoris per part d'aquestes cèl·lules. L'activació dels receptors nicotínics també promou una disminució de l'activació de la JNK, reduint així la hiperfosforilació de la proteïna TAU. Tots aquests successos promouen una disminució del dany oxidatiu i en definitiva, una disminució de la neuroinflamació.